

# Analyse critique des techniques d'estimation du nombre d'unités motrices

F.C. WANG (\*), P. GÉRARD (\*\*), O. BOUQUIAUX (\*)

**RÉSUMÉ :** En 1971, Allan McComas proposait la première technique permettant la mesure objective, sensible et reproductible du nombre d'axones moteurs destinés à un muscle ou à un groupe de muscles chez l'homme in vivo. Au cours de ces 3 décennies, les techniques d'estimation du nombre d'unités motrices se sont perfectionnées et diversifiées. Elles ont été appliquées notamment à l'étude des effets du vieillissement sur la population motoneuronale spinale et aux pathologies caractérisées par une dénervation motrice telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), les amyotrophies spinales progressives, le syndrome post-poliomyélitique et les différents types de neuropathies périphériques acquises ou héréditaires. Dans le futur, une des plus importantes applications de ces méthodes quantitatives, devrait être le suivi des patients atteints de SLA et participant à des essais thérapeutiques expérimentaux. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus sur la technique de comptage à privilégier parmi la méthode incrémentale, les techniques de stimulation en des points multiples, la méthode du spike-triggered averaging, l'analyse des réponses-F unitaires et la méthode statistique. Il y a tout au plus un sentiment général que certaines procédures sont plus valables que d'autres. C'est pourquoi, dans cette revue, nous décrirons d'abord brièvement le principe des différentes méthodes de comptage ; et ensuite, nous envisagerons les avantages et les désavantages respectifs (alternation, erreurs d'échantillonnage, interaction de phases etc...) des techniques les plus employées.

## ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF THE MOTOR UNIT NUMBER ESTIMATION TECHNIQUES

**SUMMARY :** It is now 30 years since the first motor unit number estimation (MUNE) technique was introduced by Allan McComas as a way of providing an objective, sensitive and reproducible means of measuring the number of motor axons in living human muscle or muscle group. MUNE techniques have substantially evolved over the past decade and have been applied, with increasing frequency, to the study of age effects on motoneurone population and muscle denervating disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinal muscular atrophy, poliomyelitis and different types of inherited and acquired peripheral neuropathies. In the future, one of the most important topics involving MUNE, will probably be its use in monitoring the progress of ALS patients undergoing experimental drug trials. However, among incremental, multiple point stimulation, spike-triggered averaging, F-wave analysis and statistical methods, there is no consensus about the best MUNE method. There is only a general feeling that some techniques are more valid than others. For this reason, in the present review, brief descriptions of the distinct MUNE methods are presented. In the second part of the paper, advantages and limitations (alternation, sampling errors, temporal registration etc...) of the most commonly employed procedures are considered.

**KEY WORDS :** MUNE - incremental technique - spike-triggered averaging - statistical method - multiple point stimulation

## INTRODUCTION

Dans la synthèse consacrée au comptage d'unités motrices (UM) chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), présentée lors des XII<sup>e</sup> Journées francophones d'électroneuromyographie à Genève en 2000, nous écrivions : *A l'heure actuelle, la question cruciale n'est plus tellement : « quelle est la technique la plus performante et la plus fiable à utiliser chez des patients souffrant de SLA ? », mais bien : « quels paramètres souhaite-t-on étudier, dans quels muscles et dans quelles conditions de confort pour le patient ? »* (1). Quatre ans plus tard, si la seconde question reste d'actualité, nous devons

admettre que la première reste finalement tout aussi pertinente. En effet, plus de 30 ans après l'introduction par McComas de la première procédure d'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) (2), force est de constater que ces méthodes quantitatives n'ont pas su trouver, du moins en Europe, leur place parmi les nombreuses techniques de neurophysiologie clinique. La raison de ce relatif insuccès ne semble pas imputable aux techniques elles-mêmes, ni aux résultats dérivés par celles-ci (3). L'absence de consensus concernant la méthode à privilégier parmi les très nombreuses procédures décrites (tableau I), et ce malgré le premier Symposium international sur l'ENUM qui s'est tenu à Snowbird (Utah, USA) en juillet 2001 (4), pourrait constituer un élément d'explication. C'est pourquoi, il nous a semblé utile de présenter les avantages et les désavantages des principales techniques d'ENUM. Nous espérons de la sorte encourager certains de nos confrères européens à se lancer dans l'aventure du comptage d'UM.

(\*) C.H.U. de Liège, Service de Médecine Physique, Sart Tilman B35, B-4000 Liège. (\*\*) C.H.U. de Liège, Service de Neurologie, Hôpital de la Citadelle, B-4000 Liège, tél. : +32 4 3667788, fax : +32 4 3667230.

TABLEAU I – DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'ESTIMATION DU NOMBRE D'UNITÉS MOTRICES

- **Stimulation incrémentale**
  - Version manuelle (2)\*
  - Avec reconstruction de la morphologie des unités motrices individuelles par soustraction des traces, grâce à une assistance par ordinateur (5)
  - Version automatisée (logiciel qui n'est plus disponible actuellement) (6)
- **Stimulation en des points multiples (7-9)\***
- **Technique adaptée de stimulation en des points multiples (10-11)\***
- **Méthode des réponses F**
  - Version manuelle (12)
  - Version automatisée (13)
- **Spike-triggered averaging\***
  - Méthode classique avec électrode concentrique ou de fibre unique (14-16)
  - Variante utilisant une électrode de Macro-EMG (17)
  - Variante non invasive par électrodes de surface uniquement (18)
  - Avec décomposition du signal électromyographique (19)
- **Méthode statistique (20-21)\***
- **Méthode probabilistique (23)**
- **Microstimulation intraneurale (24)**
- **EMG intégré et rectifié (25)**
- **Index du nombre d'unités motrices (26)**

\* Techniques les plus utilisées

## PRINCIPE GÉNÉRAL DES TECHNIQUES DE COMPTAGE DES UM

Toutes les méthodes de comptage reposent sur un même principe en 2 étapes. La première phase consiste à estimer la taille moyenne des UM du muscle ou du groupe de muscles étudiés. La taille de l'UM est extrapolée à partir de son équivalent électrique, le potentiel d'unité motrice (PUM), ou mécanique, le *twitch*. Comme il n'est pas possible de mesurer la taille de toutes les UM, c'est habituellement un échantillon de 10-20 UM qui permet d'estimer la taille moyenne de celles-ci. Dans un second temps, une stimulation nerveuse percutanée supramaximale évoque la réponse correspondant au recrutement de l'ensemble des UM, réponse M ou *twitch* supramaximal. L'ENUM se calcule en divisant la taille de cette réponse par la taille moyenne des UM estimée lors de la première étape.

## PRINCIPES PARTICULIERS DES TECHNIQUES DE COMPTAGE DES UM

### TECHNIQUE DE STIMULATION INCRÉMENTALE ET VARIANTES

En 1967, McComas était impliqué dans une recherche sur l'excitabilité relative des axones moteurs et sensitifs. Un jour, il eut l'idée de vérifier si le dispositif utilisé, exclusivement composé d'électrodes de surface, était capable d'enregistrer le potentiel d'une seule UM. Il baissa l'intensité de la stimulation nerveuse percutanée, appliquée au nerf ulnaire au poignet, jusqu'à enregistrer la plus petite réponse motrice survenant sur un mode « tout ou rien ». Il eut alors la conviction qu'il venait d'enregistrer le potentiel musculaire correspondant à l'activation d'un seul axone moteur, autrement dit un PUM unitaire. Le comptage d'UM était né. En effet, McComas comprit qu'en recrutant un échantillon d'UM représentatif de la population d'UM générale du muscle étudié, il serait possible d'estimer la taille moyenne d'une UM et donc d'en évaluer le nombre. Pour y parvenir, McComas mit au point une stimulation nerveuse percutanée permettant une activation individuelle et séquentielle des axones moteurs : la stimulation nerveuse incrémentale caractérisée par une très courte durée (0,05 ms) et une intensité très faible augmentée par incréments de 0,1 mA.

Dans cette première méthode de comptage, la stimulation nerveuse incrémentale est appliquée en un seul point du trajet du nerf étudié et son intensité est augmentée progressivement d'une valeur infraliminaire jusqu'à obtenir 10 incréments successifs de la réponse motrice. Ces 10 incréments sont sensés traduire le recrutement séquentiel de 10 UM et en divisant la taille de cette réponse motrice par 10 (le nombre d'UM recrutée), la taille moyenne des UM est estimée (2) (fig. 1).

Par la suite, des variantes ont été proposées pour répondre à certains problèmes méthodologiques que nous aborderons dans la seconde partie de cette synthèse. Ballantyne et Hansen (5), grâce à la première assistance par ordinateur dans le domaine du comptage, ajoutent à la technique de McComas, la reconstruction des PUM individuels par soustraction des différentes traces obtenues par la stimulation nerveuse incrémentale. Plus récemment, Galea *et al.* (6) proposent une version entièrement automatisée de la méthode incrémentale initiale. Dans la technique de stimulation en des points multiples (SPM) (7-9), la stimulation nerveuse incrémentale est appliquée en différents points du trajet du nerf étudié, et en chaque point de stimulation, une seule UM est recrutée. Enfin, la technique

adaptée de stimulation en des points multiples (TASPM) (10,11) est une méthode intermédiaire entre la technique incrémentale et la méthode SPM, dans laquelle 2 ou 3 UM sont recrutées en chacun des 4 à 5 points de stimulation sélectionnés, pour autant que certains critères soient remplis.

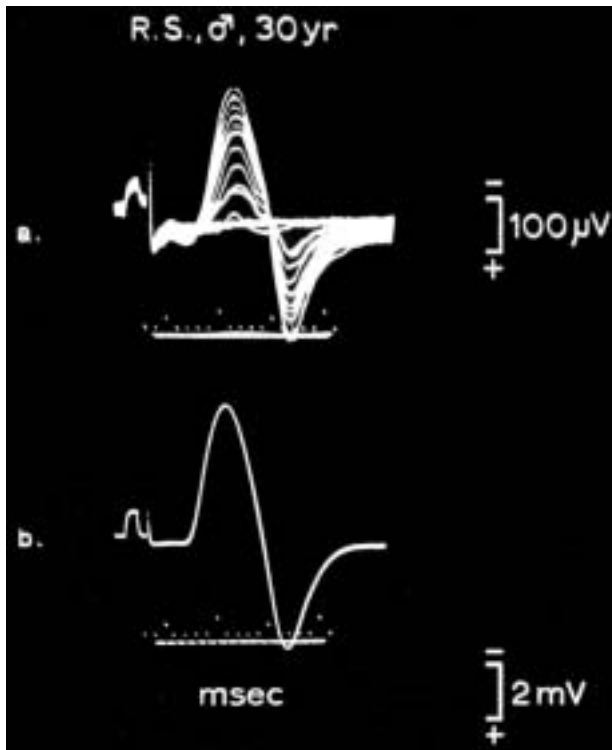


Fig. 1. Méthode initiale avec stimulation nerveuse incrémentale Réponses motrices enregistrées au niveau du muscle court extenseur des orteils suite à une stimulation nerveuse percutanée du nerf péronier profond à la cheville. (a) Superposition des traces obtenues en augmentant l'intensité de la stimulation axonale à partir d'une valeur seuil très faible jusqu'à obtenir 10 incréments successifs de la réponse motrice évoquée correspondant au recrutement séquentiel de 10 unités motrices (UM). La taille moyenne des UM est estimée en divisant la taille de la plus grande réponse enregistrée par 10. (b) Réponse M supramaximale traduisant le recrutement de toutes les UM. Le nombre d'UM est évalué en divisant la taille de la réponse M par l'estimation de la taille moyenne des UM. (d'après McComas *et al.*, 1971).

#### MÉTHODE DES RÉPONSES F

Cette méthode est basée sur l'analyse des réponses tardives évoquées par des stimulations nerveuses tronculaires sous-maximales. Compte tenu de la faible persistance des ondes F, lorsque des réponses F de latence et de morphologie identiques surviennent suite à une série de stimulations nerveuses sous-maximales, ces réponses tardives sont supposées être générées par une seule et même UM. La taille moyenne des UM est estimée en sélectionnant une dizaine de réponses F unitaires distinctes (12). Stashuk *et al.* proposent en 1994 une version automatisée (13).

#### MÉTHODE DU SPIKE-TRIGGERED AVERAGING (STA) ET VARIANTES

Dans cette procédure (14-16) (fig. 2), les UM ne sont plus recrutées par une stimulation électrique axonale, mais par une contraction musculaire volontaire. Chaque PUM, constituant l'échantillon destiné à estimer la taille moyenne des UM, est d'abord enregistré par une électrode intramusculaire concentrique, de fibre unique ou de Macro-EMG (17) et un de ses pics (*spike*) est capturé par le système de sélection de l'électromyographe (*trigger*). Sur un autre canal, un enregistrement de surface est assuré par l'intermédiaire d'un second amplificateur et synchronisé par rapport au *spike* intramusculaire. Le signal de surface est moyenné environ 100-200 fois pour individualiser un PUM de surface analysable en terme d'amplitude et de surface.

Shahani *et al.* (18) proposent en 1995 une version non invasive n'utilisant que des électrodes de surface. D'autres auteurs suggèrent d'associer, à la technique du STA, un logiciel de décomposition du signal électromyographique (EMG) afin de simplifier l'utilisation pratique et d'accélérer la procédure de comptage (19).

#### MÉTHODE STATISTIQUE

Le concept de cette méthode, initialement proposée par Daube en 1988 (20), est très différent de celui des autres méthodes de comptage. Pour comprendre le principe de la méthode statistique, il faut faire l'expérience d'une stimulation nerveuse sous-maximale et observer les changements de morphologie et de taille de la réponse motrice évoquée par un train de stimulations à intensité constante (fig. 3A). Ces fluctuations sont dues au fait que la probabilité de recrutement d'une UM, suite à une stimulation axonale, varie entre 0 et 100 % (fig. 3B). Autrement dit, lors de l'application d'une série de stimulations nerveuses à intensité sous-maximale constante, certaines UM ne sont jamais recrutées (seuil d'activation axonal supérieur à l'intensité de stimulation, probabilité de recrutement = 0 %), d'autres UM sont systématiquement recrutées (seuil d'activation axonal inférieur à l'intensité de stimulation, probabilité de recrutement = 100 %) et pour un groupe d'UM le recrutement est inconstant (seuil d'activation axonal  $\pm$  égal à l'intensité de stimulation,  $0 \% < \text{probabilité de recrutement} < 100 \%$ ) ce qui induit des fluctuations de morphologie et de taille de la réponse motrice composée.

Comme son nom l'indique, une partie du concept est d'ordre statistique (21). Pour autant qu'une série de conditions et d'hypothèses soient remplies, la théorie quantique et la loi statistique

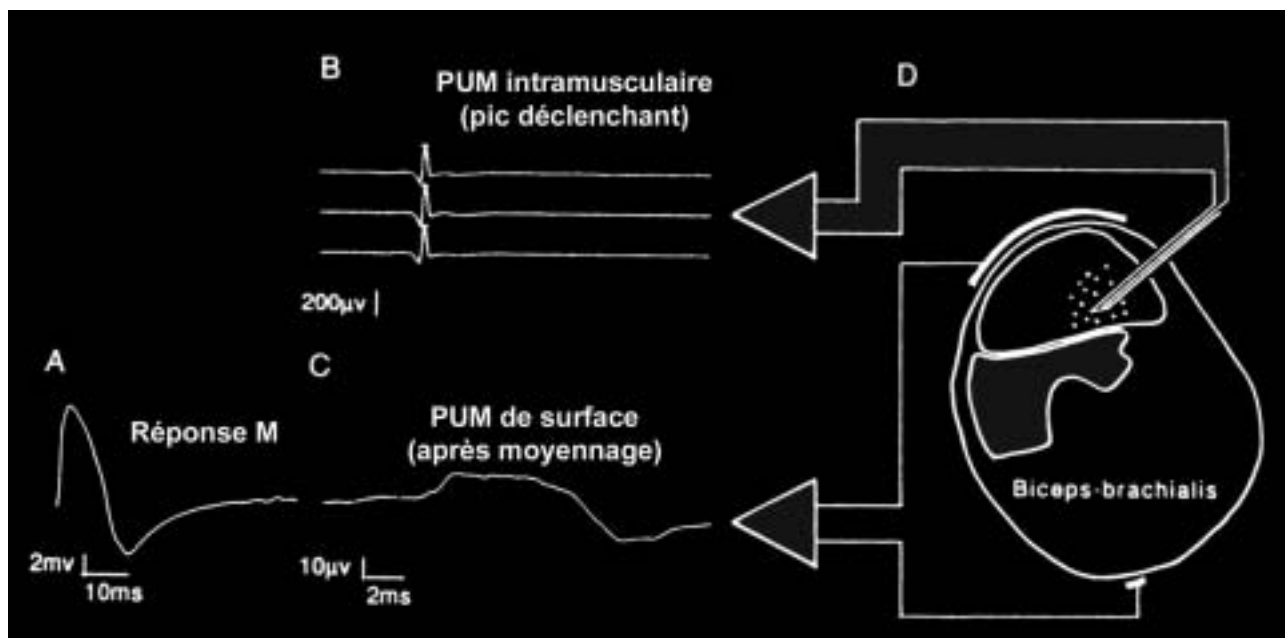


Fig. 2. Méthode du Spike-triggered averaging (STA).

Dispositif technique pour estimer le nombre d'unités motrices par la méthode du STA. (A) Réponse M évoquée par une stimulation nerveuse supra-maximale du nerf musculocutané. (B) Potentiel d'unité motrice (PUM) intramusculaire dont le pic négatif (spike) va servir à déclencher (trigger) de façon synchrone l'enregistrement de surface. (C) PUM de surface obtenu après moyennage (averaging). (D) Coupe transversale du muscle biceps-brachialis avec l'électrode-aiguille intramusculaire et la paire d'électrodes de surface. (d'après Bromberg et Abrams, 1995).

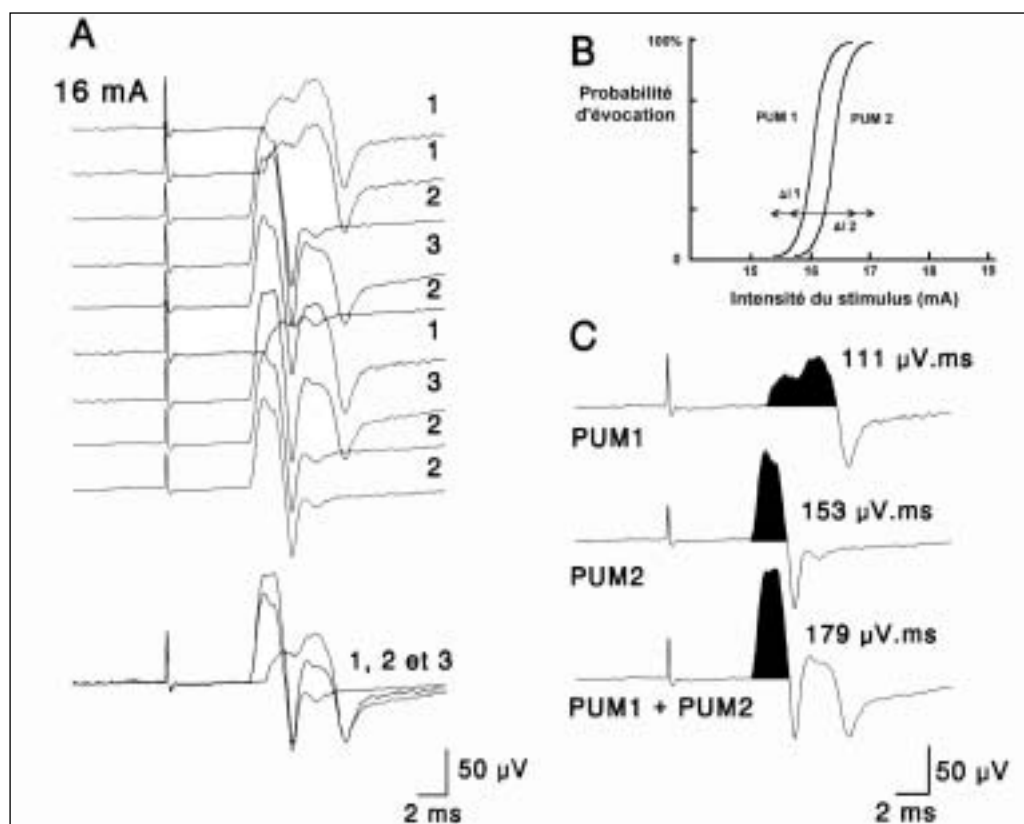


Fig. 3. Phénomènes d'alternation et de dispersion temporelle avec interaction de phases.

(A) Lors de la stimulation nerveuse percutanée du nerf médian au poignet à l'intensité de 16 mA, 3 réponses motrices théoriques distinctes sont enregistrées. (B) Les 3 réponses motrices ne traduisent pas le recrutement de 3 unités motrices (UM) différentes, mais de 2 UM dont les étendues du niveau de recrutement ( $\Delta I_1$  et  $\Delta I_2$ ) se chevauchent. A 15 mA, aucune UM n'est recrutée (probabilité d'évocation = 0 %). A 17 mA, les 2 UM sont activées à chaque stimulation (probabilité d'évocation = 100 %). A 16 mA, les 2 potentiels d'unité motrice (PUM 1 et PUM 2) sont évoqués en alternance (probabilité d'évocation comprise entre 0 et 100 %) donnant lieu à l'enregistrement soit de PUM 1, soit de PUM 2 ou de la somme des 2. (C) La dispersion temporelle avec interaction de phases entre PUM 1 et PUM 2 explique pourquoi, lorsque ces deux PUM sont évoqués simultanément, la surface du pic négatif initial du potentiel d'action composé (179 µV.ms) est inférieure à la somme des surfaces des 2 pics négatifs initiaux de chacun des deux PUM (264 µV.ms).

de Poisson permettent d'affirmer que la variance de la taille de la réponse motrice composée est égale à la taille moyenne d'une UM. Calculer la variance de la réponse motrice composée revient donc à estimer la taille d'une UM. Parmi les impératifs conditionnant la méthode statistique, il faut que la réponse mesurée (potentiel moteur composé) soit le résultat de la sommation d'éléments (PUM) survenant sur un mode binaire « tout ou rien » (soit l'UM est recrutée par la stimulation axonale, soit elle ne l'est pas et il n'y a pas de situation intermédiaire). Ce concept est en fait emprunté à la théorie quantique appliquée par Del Castillo et Katz en 1954 à la transmission neuromusculaire (22). La vésicule d'acétylcholine (*quantum*) est remplacée par l'UM et la pro-

tabilité de libération de l'acétylcholine par la probabilité de recrutement de l'UM. Parmi les hypothèses permettant d'appliquer la Loi de Poisson (dissymétrie droite de la distribution de la taille des réponses motrices composées) et d'établir l'égalité entre la variance et la moyenne, citons : la probabilité d'activation des UM est faible et semblable pour toutes les UM, toutes les UM ont une taille identique, les UM sont recrutées indépendamment les unes des autres à chaque stimulation nerveuse.

En pratique, des séries de stimulations nerveuses percutanées (120 à 300 stimuli) sont délivrées à la fréquence de 2 Hz et ce, à 4 niveaux d'intensité sous-maximale (fig. 4). A chaque

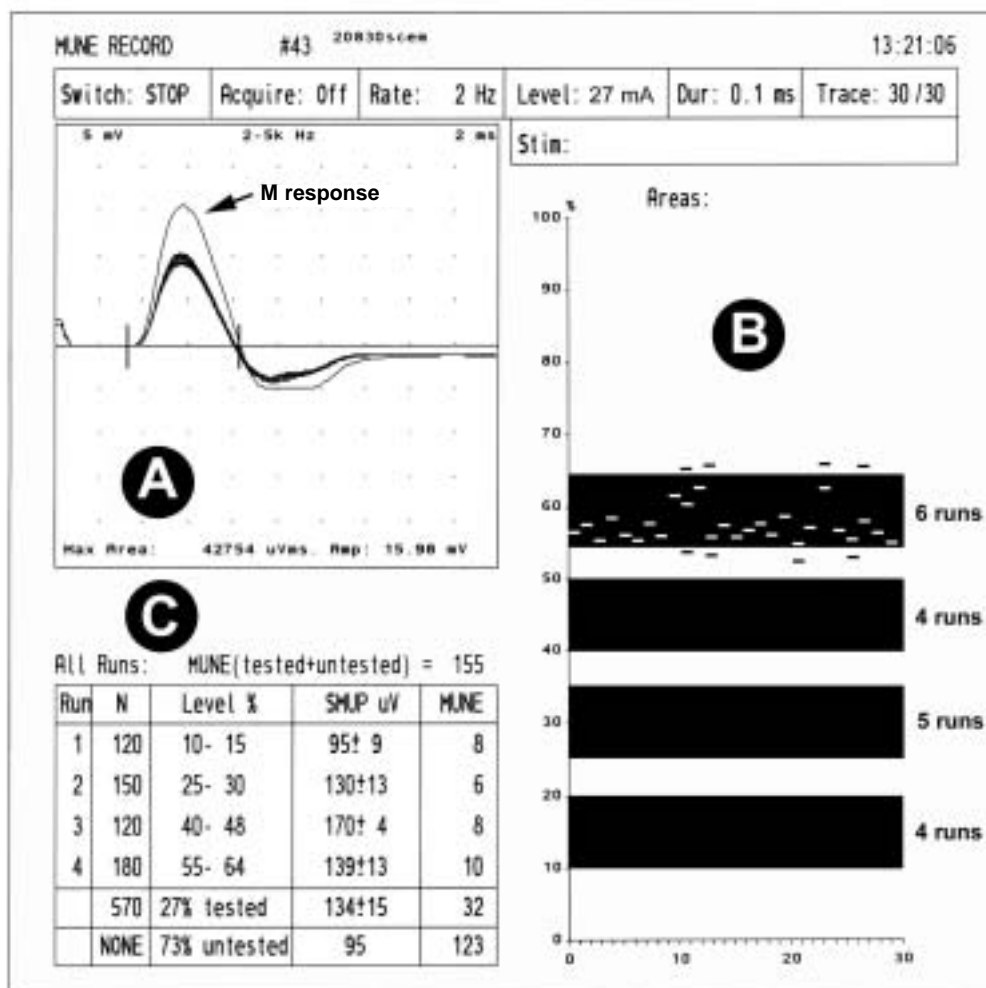


Fig. 4. Méthode statistique

(A) Réponses motrices thénariennes évoquées par une stimulation nerveuse percutanée au poignet d'intensité supramaximale (M response) et sous-maximale constante (superposition de 30 réponses). (B) Avant toute acquisition de données, l'intensité de stimulation nerveuse est ajustée manuellement de telle sorte que la taille des réponses motrices évoquées tombent dans une fenêtre d'acquisition pré-définie (10-20 %, 25-35 %, 40-50 %, ou 55-65 % de la taille de la réponse M supramaximale). Ensuite, l'intensité (27 mA) est inchangée et une première série (run) de 30 réponses sont sélectionnées (traits blancs) pour autant que la taille du potentiel moteur composé se situe à l'intérieur de la fenêtre d'acquisition pré-définie (55-65 %). Les réponses motrices tombant en dehors de la fenêtre (traits noirs) sont ignorées. (C) La variance de la taille des réponses sélectionnées est établie sur 4-10 séries (en fonction de la valeur de l'erreur standard par rapport à la moyenne des différentes séries), ce qui permet d'estimer la taille d'une unité motrice (taille d'UM=139 µV) et de calculer une estimation du nombre d'unités motrices (ENUM=10) pour le niveau testé (55-64 % de la réponse M). Trois autres niveaux sont testés et en additionnant les 4 ENUM, l'ENUM du domaine testé (27 %) est calculée (ENUM =32). L'ENUM du domaine non-testé (73 %) est extrapolée à partir de la plus petite des 4 tailles d'UM estimées aux 4 niveaux (95 µV), et additionnée à la valeur du domaine testé permet d'obtenir l'ENUM totale du muscle étudié (155 UM).

niveau de stimulation, la variance de la taille des réponses motrices composées est calculée permettant l'estimation de la taille des UM.

#### *Méthode probabilistique*

Cette méthode est basée sur la probabilité de recrutement des UM (23). Comme nous venons de l'indiquer, la probabilité de recrutement d'une UM par une stimulation nerveuse dont l'intensité est proche du seuil d'activation axonale est comprise entre 0 et 100 %. Les lois de la probabilité nous apprennent également que le nombre de combinaisons possibles des PUM résultant du recrutement intermittent de  $n$  UM est égal à  $2^n - 1$ . Deux UM dont les seuils d'activation sont proches, UM1 et UM2, recrutées par une stimulation nerveuse liminaire donnent lieu à 3 réponses motrices composées de morphologie distincte (PUM1, PUM2 et PUM1+PUM2) (fig. 3A et B). Le nombre de réponses motrices composées monte à 7 si 3 UM sont recrutées en alternance (*alternation* pour les anglo-saxons). La méthode probabilistique consiste donc à délivrer de longues séries de stimulations nerveuses à intensité sous-maximale constante et à analyser les réponses motrices grâce à un logiciel informatique qui détermine le nombre de morphologies distinctes évoquées et, par voie de conséquence, le nombre d'UM participant à ces réponses. À part cette particularité méthodologique, le principe reste basé sur l'obtention d'un échantillon d'UM permettant d'estimer la taille moyenne des UM et par comparaison avec la réponse M supra-maximale d'évaluer le nombre d'UM.

#### *Autres techniques*

Arasaki et Tamaki (24) ont décrit en 1998 une méthode dans laquelle l'échantillon d'UM est recruté par une microstimulation des axones moteurs à l'aide d'une fine électrode intraneuse. La microstimulation axonale est appliquée en un seul point du trajet nerveux, à la cheville ou au poignet, et ce sont les fins changements de position de l'aiguille qui permettent l'activation sur un mode « tout ou rien » des différents axones.

Petajan (25) et Nandedkar *et al.* (26) viennent récemment de proposer deux nouvelles approches qui doivent encore être validées. Dans ces deux méthodes, c'est le signal EMG lors d'une contraction musculaire volontaire qui est l'objet principal d'analyse. Partant de la relation linéaire entre la force développée et le signal EMG de surface rectifié et intégré (27), Petajan propose de comparer ce signal dans 2 conditions, d'une part lors du maintien d'une posture contre la pesanteur et, d'autre part, lors d'une

contraction volontaire maximale. Dans la modalité avec posture anti-gravifique, le nombre d'UM participant au signal EMG de surface est déterminé par une électrode intramusculaire. L'ENUM est évaluée en multipliant ce nombre d'UM par le rapport des surfaces des tracés EMG rectifiés et intégrés enregistrés dans les 2 conditions d'examen. Le principe de la seconde nouvelle approche est difficilement explicable en quelques mots. Disons seulement que le nombre d'UM est extrapolé en comparant, en termes de surface et de puissance, le signal EMG de surface lors d'une contraction volontaire à 5 niveaux de force et la réponse motrice évoquée par une stimulation nerveuse supra-maximale (26).

### **DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES COMMUNES**

Le niveau de précision des techniques de comptage doit être proche du plus petit élément analysé, c'est-à-dire l'UM dont l'amplitude n'est parfois que de quelques  $\mu V$ . Tout défaut de relâchement musculaire, fasciculation, déplacement et ondulation de la ligne de base ou décrétement de la réponse motrice, lors de la stimulation nerveuse répétée, peuvent constituer des sources d'erreur, voire de biais méthodologique. Ces difficultés sont particulièrement rencontrées chez certains patients atteints de SLA. Dans les méthodes dites manuelles, avec un peu d'expérience, il est possible de reconnaître ces différentes sources d'erreur et d'éliminer les enregistrements artéfactés. Par contre, les procédures automatisées risquent de subir un biais systématique si le logiciel ne dispose pas d'un programme capable de reconnaître et d'éliminer ces situations ou si aucune possibilité de révision « manuelle » n'existe après acquisition automatique. Cependant, un des avantages des méthodes automatisées est leur rapidité d'acquisition des données ; dès lors, si une relecture « manuelle » est nécessaire, cet avantage est perdu.

Toutes les méthodes basées sur la constitution d'un échantillon d'UM pour estimer la taille moyenne des UM, c'est-à-dire toutes sauf la méthode statistique (20-21) et les nouvelles approches basées sur l'analyse du tracé EMG lors de la contraction musculaire volontaire (25-26), sont confrontées au problème de la représentativité de cet échantillon par rapport à la population motoneuronale globale. Or, un échantillon de 10-20 UM ne représente, chez un sujet sain, que 5 à 10 % de l'ensemble de la population et pourrait ne pas traduire tout l'éventail des tailles d'UM. Si tel était le cas, la reproductibilité des résultats risquerait d'être médiocre. Doherty

et Brown (9) ont étudié l'influence de la grandeur de l'échantillon sur l'erreur de l'ENUM. Avec un échantillon de 2 UM, l'erreur est de 100 %, à partir de 4 UM, l'erreur est inférieure à 50 % et tombe à environ 10 % pour un échantillon de 10 UM ou plus. Slawnych *et al.* (28), grâce au développement d'un modèle informatique théorique de comptage d'UM, confirment ce résultat et montrent que la variabilité de l'ENUM entre 2 séries d'examen est directement proportionnelle au nombre total d'UM dans le muscle étudié. Cette notion sera régulièrement vérifiée par les études comparant la reproductibilité des résultats d'ENUM chez les sujets sains et les patients présentant une dénervation motrice, la reproductibilité étant systématiquement meilleure dans le groupe des patients avec une réduction de la population motoneuronale (3).

L'ENUM se calcule le plus souvent en divisant la taille de la réponse M, correspondant au recrutement de l'ensemble des UM, par la taille moyenne des UM estimée selon les différentes procédures envisagées ci-dessus. La réponse M n'est cependant pas égale à la somme arithmétique de l'ensemble des PUM. En effet, compte tenu notamment des différences de conduction axonale, les PUM subissent une dispersion temporelle qui, lors de leur sommation, conduit à un phénomène d'annulation entre phases négatives de certains PUM et phases positives d'autres PUM. Idéalement, l'échantillon d'UM doit être

collecté en incorporant ces phénomènes de dispersion temporelle et d'annulation de phases (fig. 3C). C'est notamment le cas de la technique incrémentale (2) puisque l'échantillon de 10 PUM et la réponse M sont enregistrés suite à la stimulation d'un même point du trajet nerveux (fig. 1). Par contre, les méthodes de SPM (9), du SPA (15) et des réponses F (12) recrutent les UM individuellement et indépendamment les uns des autres ce qui conduit à sous-estimer l'ENUM. En effet, la taille moyenne des UM est surestimée puisque la dispersion temporelle, comme elle se produit dans la réponse M, n'est pas prise en compte. Par contre, dans la TASPM (11), la dispersion temporelle est susceptible d'être exagérée lorsque plusieurs UM sont recrutées par la stimulation d'un même point situé proximement, au coude par exemple, par rapport au site d'obtention de la réponse M. Doherty *et al.* (29) ont montré que pour atténuer les effets liés à la dispersion temporelle, il était préférable d'utiliser, pour mesurer la taille d'un PUM, la surface du pic négatif initial plutôt que l'amplitude pic à pic ou l'amplitude du pic négatif initial.

#### DIFFICULTÉS PROPRES À CHAQUE MÉTHODE DE COMPTAGE (tableau II)

Dans les paragraphes suivants, l'analyse ne portera que sur les techniques de comptage les plus employées.

TABEAU II : AVANTAGES ET LIMITES DES MÉTHODES DE COMPTAGE D'UNITÉS MOTRICES

	Technique Incrémentale (manuelle) (2)	SPM (manuelle) (7-9)	TASPM (10-11)	STA (14-16)	Réponses-F (manuelle) (12)	Méthode Statistique (20-21)
Biais lié à l'alternation	+++	0	+	0	0	0
Biais de sélection	Axones moteurs les plus excitables	Axones moteurs les plus excitables	Axones moteurs les plus excitables	Première UM recrutées par la contraction volontaire  Grandes UM	?	Pré-requis discutable : toutes les UM sont de taille identique  Ignore les UM de grande et de petite taille
Applicable dans toutes circonstances	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
Applicable aux muscles proximaux	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui
Coefficient de variation des ENUM	± 15 %	± 10 %	± 10 %	> 20 %	± 10 %	< 10 % (moyenne de 2 ENUM)
Rapidité de réalisation	± 10'	> 20'	< 20'	± 45'	> 30'	< 20'
Confort	+++	+++	+++	Invasif	++	Grand nombre de stimulations à intensité élevée
Disponibilité des logiciels	+++	+++	+++	++	+++	Un seul fabricant

ENUM : estimation du nombre d'unités motrices, SPM : stimulation en des points multiples, STA : *Spike-Triggered Averaging*, TASPM : technique adaptée de stimulation en des points multiples, UM : unité motrice.

# TECHNIQUE DE STIMULATION INCRÉMENTALE ET VARIANTES

Les techniques utilisant la stimulation nerveuse incrémentale sont confrontées à deux difficultés : l'*alternation* et le biais de sélection des PUM.

Le problème de l'*alternation* a déjà été évoqué dans les paragraphes précédents. Il devient inévitable lorsque 2 UM, ou plus, ont des seuils d'activation voisins et qu'une stimulation nerveuse liminaire est appliquée. En effet, dans ce cas, la probabilité d'évocation de chaque UM étant comprise entre 0 et 100 %, chaque stimulation induit des combinaisons différentes des PUM impliqués se traduisant par des réponses motrices composées de morphologie distincte (fig. 3A). Il n'est dès lors plus possible d'identifier le nombre d'UM participant aux réponses motrices enregistrées. En effet, lorsque 2 UM ont des seuils d'activation voisins et que le phénomène d'*alternation* n'est pas identifié, 3 réponses motrices de morphologie distincte sont enregistrées laissant penser que 3 UM sont recrutées ; ce qui conduit à sous-estimer le taille moyenne des UM et à surestimer leur nombre. L'*alternation* est le biais méthodologique majeur qui sera constamment reproché aux promoteurs de la technique incrémentale (2). Conscients du problème lié au phénomène d'*alternation*, McComas et son équipe (6) proposent au début des années nonante une version entièrement automatisée de leur technique incrémentale dotée d'un logiciel capable de détecter et d'éliminer les situations où l'*alternation* se produit. Cette version automatisée est restée longtemps la propriété d'un seul fabricant d'électromyographe et n'est plus actuellement disponible. C'est également pour éliminer l'*alternation* que la technique de SPM est développée (9). Dans cette variante, chaque UM est recrutée en un point distinct de stimulation. Pour éliminer l'*alternation* et s'assurer qu'une et une seule UM est recrutée à chaque fois, le PUM doit être évoqué sur un mode « tout ou rien » et sans fractionnement de la réponse évoquée si une série de stimuli est délivrée à intensité constante. Pour éviter que la même UM soit recrutée en différents points de stimulation, les PUM doivent avoir des morphologies distinctes. Cette méthode souffre de l'inconvénient de ne pas être applicable dans toutes les circonstances, notamment lorsque le nombre d'UM est très réduit. Dans ce cas en effet, il est souvent difficile de trouver 10 sites de stimulation pour évoquer des UM distinctes. Dans la TASPM (11), adaptation d'une variante de la méthode incrémentale proposée initialement par Kadrie *et al.* (10), 4 à 5

sites de stimulation sont sélectionnés où 2 ou 3 UM sont recrutées par la stimulation nerveuse incrémentale en respectant certains critères de sélection pour minimiser l'*alternation* (les PUM sont évoqués sur un mode « tout ou rien », à des seuils d'activation distincts et de façon reproductible lorsque la séquence de stimulation incrémentale est répétée). Cette adaptation de la SPM, en réduisant le nombre de sites de stimulation nécessaires, rend la procédure quasiment applicable à tous et dans toutes les circonstances quel que soit le degré de dénervation.

Un biais de sélection survient lorsque les UM constituant l'échantillon ne sont pas représentatives de la population globale étudiée. Or, toutes les techniques utilisant la stimulation nerveuse incrémentale recrutent exclusivement les UM dont le seuil d'évocation est le plus faible. D'après les travaux d'Erlanger et Gasser (30), les axones les plus excitables sont ceux de grand diamètre, c'est-à-dire ceux qui appartiennent aux grandes UM. Il se pourrait donc que ces techniques privilégient le recrutement des UM de grande taille entraînant une surestimation de la taille moyenne des UM et une sous-estimation de l'ENUM. Une série d'arguments semblent indiquer que ce biais méthodologique est plus théorique que réel. Lorsque la distribution de la taille des UM recrutées par la stimulation nerveuse incrémentale est étudiée, les UM de petite taille sont largement majoritaires (2, 9). Par ailleurs, ce type de distribution est retrouvé par la plupart des techniques d'estimation, quelle que soit la méthodologie appliquée pour recruter les UM et mesurer leur taille. Citons la technique du STA qui sélectionne les UM par une contraction musculaire volontaire (15) ou la méthode des réponses F qui utilise des intensités de stimulation nettement supérieures au seuil des premières UM activables (13). De plus, les données acquises par les techniques incrémentales manuelle (2) et automatisée (6) indiquent, qu'en moyenne, l'amplitude des incréments de la réponse motrice est identique aux intensités les plus faibles et aux intensités les plus élevées. Il semble donc que l'activation des axones moteurs aux faibles intensités dépend davantage de leur situation topographique au sein des fascicules nerveux et de l'impédance locale que de leur diamètre.

## MÉTHODE DES RÉPONSES F

Une des difficultés liées à cette procédure est d'être certain que les réponses tardives sélectionnées sont bien générées par des UM isolées. En effet, le critère de sélection stipulant que 2 réponses F de latence et de morphologie absolu-



ment identiques sont générées par la même UM, est parfois pris en défaut. Dans certaines circonstances, en particulier lorsque l'occurrence des réponses tardives est élevée, une réponse F supposée unitaire est en fait le résultat de la réactivation simultanée de plusieurs UM par les influx rétrogrades. Par ailleurs, une question également débattue est de savoir si les réponses F sont générées par un type particulier d'UM et si donc un biais de sélection existe dans la méthode de comptage basée sur l'enregistrement de ces réponses. Dans un travail où la TASPM et la méthode des réponses F sont appliquées à un même groupe de 54 sujets sains, nous apportons cependant un argument contre un tel biais de sélection. En effet, dans cette étude nous montrons une corrélation étroite ( $p < 0,001$ ) entre les tailles moyennes des PUM dérivées par ces 2 techniques (11) suggérant que la même population d'UM est étudiée par ces 2 approches méthodologiques. En pratique, compte tenu de la faible persistance habituelle des réponses F, les désavantages principaux sont que cette méthode exige un long temps d'acquisition des données et est inapplicable dans certaines conditions de dénervation motrice.

#### MÉTHODE DU SPIKE-TRIGGERED AVERAGING (STA) ET VARIANTES

La technique du STA est confrontée à un double biais de sélection des UM. Le premier se rapporte au principe d'Henneman, à savoir que lors d'un effort de contraction musculaire volontaire d'intensité croissante, ce sont les plus petites UM qui sont recrutées en premier lieu (31). Or, l'utilisation d'électrodes-aiguilles de type simple fibre ou de Macro-EMG pour sélectionner les UM, nécessite une contraction musculaire volontaire de faible intensité. Dès lors, la procédure ignore les UM de grande taille qui sont recrutées lors d'une contraction musculaire plus intense. Le second biais méthodologique de la technique du STA est lié au système de reconnaissance des UM. En effet, si celle-ci est basée sur la captation des potentiels d'action de fibres musculaires isolées, plus l'UM est riche en fibres musculaires et plus elle a de chances d'être sélectionnée. Ce travers de la technique amène à sélectionner préférentiellement les UM de grande taille. Pour minimiser ce double biais de sélection des UM, certains auteurs ont proposé de combiner la technique du STA à la technique de décomposition du signal EMG (19). Cette procédure autorise des contractions musculaires volontaires plus intenses et, par conséquent, la prise en compte d'UM à seuil de recrutement plus élevé. De plus, l'utilisation d'électrodes-aiguilles concentriques rend la

sélection des PUM moins tributaire du nombre de fibres musculaires et donc de la taille des UM.

Les autres désavantages, difficultés techniques ou sources d'erreur de la méthode du STA sont nombreux et ont été scrupuleusement répertoriés par Bromberg et Abrams (32). Parmi ceux-ci, citons : le caractère invasif de la technique, la nécessité d'obtenir une coopération maximale de la part du sujet examiné, le degré de difficulté technique et la longueur de l'examen, la difficulté de déterminer les limites du PUM obtenu par moyennage et donc de mesurer sa surface, la contamination du PUM intramusculaire par un PUM d'une autre UM ou une fasciculation. Pour toutes ces raisons, la reproductibilité des résultats obtenus par le STA reste médiocre (tableau II). La méthode du STA associée à la décomposition du signal EMG (19) constitue une version simplifiée de la procédure initiale en réduisant la coopération du sujet examiné, le degré d'habileté exigé de la part de l'examineur et la durée d'examen. Cependant, le logiciel permettant l'application en routine n'est pas disponible sur tous les appareils d'ENMG et les données concernant la reproductibilité des ENUM manquent actuellement.

#### MÉTHODE STATISTIQUE

Le concept de la méthode statistique est séduisant à plus d'un titre : la technique tire profit d'un biais méthodologique de la stimulation nerveuse incrémentale à savoir l'*alternation*, l'estimation de la taille moyenne des UM n'est plus tributaire d'un échantillon d'UM devant être représentatif de la population globale, l'analyse n'est pas restreinte aux axones moteurs les plus excitable. De plus, le fait qu'il s'agisse d'une procédure automatisée, laisse penser que son application est simple et débarrassée de toute subjectivité propre aux techniques dites manuelles. En fait, essayer d'appliquer la méthode statistique permet de se rendre compte que les difficultés, pièges et autres biais méthodologiques ne sont pas absents de cette procédure.

Pour appliquer la loi statistique de Poisson au comptage d'UM, un des pré-requis veut que toutes les UM du muscle étudié soient de la même taille (21). Ce n'est pourtant, à notre connaissance, plus un sujet de controverse que d'admettre qu'au sein d'un muscle les UM ont des tailles ainsi que des propriétés contractiles et biochimiques et des vitesses de conduction très variables, et ce même chez le sujet sain. Dans un groupe de 70 sujets contrôles, l'application de la TASPM montre que la taille des PUM théna-

riens enregistrés chez un même sujet fluctue en moyenne dans un rapport de 1 à 10 ; pouvant aller, dans certains cas extrêmes, de 1 à 70 (33). Dengler *et al.* (34) montrent des variations de la tension développée, par 77 UM du muscle 1<sup>er</sup> interosseux dorsal chez 7 sujets sains, allant de 1 à 100 mN. Chez les patients présentant une dénervation motrice, cette disparité de taille est encore majorée par le processus de réinnervation collatérale.

Idéalement, toutes les réponses motrices évoquées par la stimulation sous-maximale constante devraient être prises en compte dans le calcul de la variance. En fait, pour que la distribution des tailles de la réponse motrice composée soit de type Poisson, il s'avère nécessaire de minimiser l'influence des grandes UM. Pour ce faire, les réponses motrices ne sont analysées que si elles tombent dans un fenêtrage d'acquisition correspondant habituellement à 10 % de la taille de la réponse M supramaximale (fig. 3). Quand une grande UM est recrutée, elle a toutes les chances d'induire une fluctuation de la taille de la réponse motrice qui dépasse la limite supérieure de la fenêtrage d'acquisition ; de ce fait, cette fluctuation n'est pas prise en compte dans le calcul de la variance. A l'inverse, de faibles variations de la réponse motrice ne traduisent pas obligatoirement le recrutement en alternance de petites UM. En effet, de telles variations peuvent être dues à un bruit de fond excessif des enregistrements, un mouvement du segment examiné, un décrétement de la réponse motrice ... (35). Pour éviter ce parasitage, les plus petites réponses motrices, soit 20 % de l'ensemble des réponses sélectionnées dans la fenêtrage d'acquisition, sont ignorées dans l'analyse de la variance. Cette façon de procéder risque de soustraire de l'analyse certaines UM de très petite taille.

Ceci amène à s'interroger sur l'objet effectivement mesuré et quantifié par la méthode statistique. S'agit-il d'un nombre physiologique d'UM ou d'un index de ce nombre ? Les valeurs d'ENUM calculées par la méthode statistique sont d'ailleurs souvent nettement inférieures à celles obtenues par d'autres méthodes (36). Ces dernières années, un effort tout particulier a été consenti pour démontrer et améliorer la reproductibilité des résultats de la méthode statistique. Pour atteindre ce but, une série de variantes méthodologiques ont été envisagées. Malheureusement il n'existe actuellement aucun consensus sur la variante à privilégier dans l'avenir. De plus, il est souvent nécessaire d'adapter le protocole selon qu'il est appliqué à un sujet sain ou un patient. Quand la dénervation périphérique est très sévère, il est même parfois

nécessaire de changer de méthode de comptage. Dans une étude récente consacrée à la reproductibilité des résultats de la méthode statistique dans la SLA, sur 30 patients sélectionnés au départ, seules les données de 24 patients, dont l'ENUM est supérieure à 20, sont finalement analysées (37). Faut-il en déduire que lorsque le nombre d'UM est inférieur à 20, la méthode statistique n'est plus fiable ?

#### AVANTAGES PROPRES À CHAQUE MÉTHODE DE COMPTAGE (tableau II)

Les procédures utilisant la stimulation nerveuse incrémentale ne nécessitent aucun logiciel particulier, du moins dans leur version non-automatisée. La technique incrémentale proprement dite permet, dans des mains expertes, d'obtenir très rapidement une ENUM aussi bien au niveau des muscles distaux que proximaux. Cette méthode, ainsi que la TASPM, est applicable à tout sujet ou patient quel que soit le degré de dénervation.

La méthode du STA présente essentiellement l'avantage de pouvoir recueillir des ENUM au niveau de la musculature distale et proximale.

La méthode des réponses F ne possède pas de qualité propre, du moins en matière d'ENUM.

Enfin, l'avantage majeur de la méthode statistique est probablement la bonne reproductibilité des ENUM, ce qui constitue un atout dans la perspective d'intégrer le comptage d'UM au suivi de patients inclus dans des protocoles thérapeutiques. Rappelons néanmoins, que cette bonne reproductibilité est obtenue grâce à des adaptations méthodologiques qui aboutissent probablement davantage à l'établissement d'un index du nombre d'UM qu'à une estimation du nombre physiologique d'UM.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Wang FC, De Pasqua V, Gérard P, et al. — Nombre et taille des unités motrices dans la sclérose latérale amyotrophique. In : Magistris MR (Ed), L'électroneuromyographie en l'an 2000. Médecine & Hygiène : Genève, 2000, 119-140.
2. McComas AJ, Fawcett PR, Campbell MJ, et al. — Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, **34**, 121-131.
3. Wang FC, Gérard P, Bouquiaux O. — Trente ans de comptage des unités motrices : qu'en attendre concrètement ? *Correspondances en Nerf et Muscle* (sous presse).
4. Bromberg MB. — Motor Unit Number Estimation (MUNE) ; Proceedings of the First International Symposium on MUNE. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 2003, **Volume 55**, 342p.

5. Ballantyne JP, Hansen S. — A new method for the estimation of the number of motor units in a muscle. I. Control subjects and patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, **37**, 907-915.
6. Galea V, de Bruin H, Cavašin R, et al. — The numbers and relative sizes of motor units estimated by computer. *Muscle Nerve* 1991, **14**, 1123-1130.
7. Brown WF, Milner-Brown HS. — Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976, **39**, 249-257.
8. Carleton SA, Brown WF. — Changes in motor unit populations in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1979, **42**, 42-51.
9. Doherty TJ, Brown WF. — The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle Nerve*, 1993, **16**, 355-366.
10. Kadrie HA, Yates SK, Milner-Brown HS, et al. — Multiple point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976, **39**, 973-985.
11. Wang FC, Delwaide PJ. — Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle Nerve*, 1995, **18**, 969-979.
12. Feasby TE, Brown WF. — Variation of motor unit size in the human extensor digitorum brevis and thenar muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, **37**, 916-926.
13. Stashuk DW, Doherty TJ, Kassam A, et al. — Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses. *Muscle Nerve*, 1994, **17**, 881-890.
14. Nandedkar S, Barkhaus P. — Estimation of the number of motor units in human muscle. *Proc 9th IEEE Eng Med Biol Soc*, Boston, 1987.
15. Brown W, Strong M, Snow R. — Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle Nerve*, 1988, **11**, 423-431.
16. Bromberg M. — Motor unit estimation : reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle Nerve*, 1993, **16**, 466-471.
17. de Koning P, Wieneke GH, van der Most van Spijk J, et al. — Estimation of the number of motor units based on macro-EMG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, **51**, 403-411.
18. Shahani BT, Fang J, Dhand UK. — A new approach to motor unit estimation with surface EMG triggered averaging technique. *Muscle Nerve*, 1995, **18**, 1088-1092.
19. Doherty TJ, Stashuk DW. — Decomposition-based quantitative electromyography : methods and initial normative data in five muscles. *Muscle Nerve*, 2003, **28**, 204-211.
20. Daube JR. — Statistical estimates of number of motor units in the thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residual of poliomyelitis. *Muscle Nerve*, 1988, **11**, 957-958.
21. Lomen-Hoerth C, Slawnych MP. — Statistical motor unit number estimation : from theory to practice. *Muscle Nerve*, 2003, **28**, 263-272.
22. Del Castillo J, Katz B. — Quantal components of the end-plate potential. *J Physiol*, 1954, **124**, 560-573.
23. Slawnych M, Laszlo C, Herschler C. — Motor unit estimates obtained using the new «MUESA» method. *Muscle Nerve*, 1996, **19**, 626-636.
24. Arasaki K, Tamaki M. — A loss of functional spinal alpha motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 1998, **51**, 603-605.
25. Petajan JH. — Rectified integrated EMG and MUNE. In : Bromberg MB (Ed), Motor unit number estimation (MUNE). Elsevier : Amsterdam, 2003, 122-132.
26. Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, et al. — Motor unit number index (MUNIX) : a pilot study. In : Bromberg MB (Ed), Motor unit number estimation (MUNE). Elsevier : Amsterdam, 2003, 133-140.
27. Stephens JA, Taylor A. — The relationship between integrated electrical activity and force in normal and fatiguing voluntary muscle contraction. In : Desmedt JE (Ed), New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Karger : Basel, 1973, 623-627.
28. Slawnych M, Laszlo C, Herschler C. — Motor unit number estimation : sample size considerations. *Muscle Nerve*, 1997, **20**, 22-28.
29. Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. — Determinants of mean motor unit size : impact on estimates of motor unit number. *Muscle Nerve*, 1993, **16**, 1326-1331.
30. Erlanger J, Gasser HS. — Electrical signs of nervous activity. University of Pennsylvania Press : Philadelphia, 1937.
31. Henneman E, Somjen G, Carpenter D. — Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol*, 1965, **28**, 560-580.
32. Bromberg M, Abrams J. — Sources of error in the spike-triggered averaging method of motor unit number estimation (MUNE). *Muscle Nerve*, 1995, **18**, 1139-1146.
33. Wang FC, Delwaide PJ. — Number and relative size of thenar motor units in ALS patients : application of the adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, **109**, 36-43.
34. Dengler R, Stein RB, Thomas CK. — Axonal conduction velocity and force of single human motor units. *Muscle Nerve*, 1988, **11**, 136-145.
35. Henderson RD, McClelland R, Daube JR. — Effect of changing data collection parameters on statistical motor unit number estimates. *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 320-331.
36. Lomen-Hoerth C, Olney RK. — Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 1525-1533.
37. Olney RK, Yuen EC, Engstrom JW. — Statistical motor unit number estimation : reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 193-197.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur François Wang, CHU Sart Tilman, Médecine Physique B35, B-4000 Liège. E-mail : fc.wang@chu.ulg.ac.be